

Короткие курсы антибиотикотерапии при заболеваниях верхних дыхательных путей

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) сопровождаются высокой частотой визитов к врачу, значительными финансовыми расходами и риском тяжелых осложнений. Ежегодно в мире от острых инфекционных заболеваний респираторной системы умирает около 5 млн человек (Laoraiboon M. et al., 2015). В большинстве случаев подобные болезни имеют вирусную природу, однако значительную роль играют и бактериальные причины. Известно, что около 80% всех назначений антибиотиков осуществляется по поводу инфекций верхних и нижних дыхательных путей (Дронов И.А. и соавт., 2014).

В связи с некоторыми факторами (длительность бактериологической идентификации возбудителя, недоступность подобной процедуры в некоторых медицинских учреждениях, невозможность получить адекватный биологический материал) антибактериальные препараты при неспецифических ИВДП зачастую назначаются эмпирически (Лукьянов С.В., 2009). Выбор медикамента в основном базируется на статистических данных о возбудителе той или иной ИВДП. Наиболее распространенными патогенами, вызывающими бактериальные респираторные инфекции, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (Retsema J. et al., 1987).

Стандартные режимы назначения антибиотиков при ИВДП длительностью 7-10 дней очень часто сопровождаются неудовлетворительным комплаенсом и не обеспечивают должного терапевтического эффекта. Причиной этого является то, что пациенты не получают полноценного курса лечения, самостоятельно прекращая терапию при исчезновении симптомов — в среднем через 2-3 дня (Pichicero M., 2000).

Доказательства, полученные в ряде проспективных клинических исследований, показывают, что короткие курсы лечения (<5 дней) могут обладать такой же и даже более высокой эффективностью, чем традиционные длительные (Elies W. et al., 2004). Сокращение курса лечения ассоциируется с улучшением комплаенса, снижением частоты неудач терапии и вероятности возникновения резистентных штаммов микроорганизмов. К другим преимуществам кратковременной терапии относятся меньшая частота побочных эффектов, высокая удовлетворенность пациентов лечением и более низкая стоимость (Pichicero M., 2000). Метаанализ M.E. Falagas и соавт. (2015), включивший 26 исследований (8246 пациентов с ИВДП), также показал, что назначение антибиотика 1 р/сут статистически достоверно повышает комплаенс по сравнению с многократным назначением, что, безусловно, отображается на общем результате лечения.

На данный момент появляется все больше доказательств тому, что короткие курсы антимикробной терапии обладают сравнительной или большей эффективностью по сравнению с традиционными 10-14-дневными терапевтическими схемами. Следует отметить, что понятие «короткий курс» подразумевает не усеченный (сокращенный) термин приема препаратов, а оптимальный режим их назначения, позволяющий достичь полной реализации фармакодинамических эффектов и эрадикации патогенов (Potocki M. et al., 2003). Высокая результативность краткосрочной терапии антибиотиками была продемонстрирована для тонзиллофарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А, острого гнойного среднего отита и острого синусита (Guay D.R., 2000). Метаанализ 49 исследований, касающихся антибактериального лечения острого среднего отита у детей, показал, что длительное применение антибиотиков приводит к крайне незначительному клиническому преимуществу на фоне статистически достоверного увеличения числа побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (Kozyrskyj A. et al., 2010).

Поиск эффективного и безопасного антибиотика с простым режимом дозировки, однократным применением и коротким курсом назначения ведется с 60-х годов XX ст. (Vaudaux V.P. et al., 1996), поскольку уже на тот момент существовали исследования, подтверждающие улучшение клинического прогноза при усилении комплаенса.

Препаратами, подходящими для применения в виде краткосрочных курсов, являются макролиды. В основе их химической структуры лежит макроциклическое лактонное кольцо (Буданов С.В. и соавт., 2003). Хотя макролиды используются как антибактериальные препараты на протяжении последних 50 лет, их противовоспалительное действие активно исследуется только последние 2-3 декады. Макролиды обладают иммуномодуляторными свойствами, что особенно важно у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких, например, диффузным панbronхитом, муковисцидозом, бронхиальной астмой и бронхоэктатической болезнью. Многочисленные источники свидетельствуют о связи назначения макролидов с более низкими уровнями смертности и меньшей продолжительностью стационарного лечения по сравнению с другими видами моно- или комбинированной терапии (Stahl J.E. et al., 1999; Martinez J.A. et al., 2003; Gupta A.K. et al., 2002; Brown R.B. et al., 2003; Lentino J.R. et al., 2002; Meehan T.P. et al., 1997). В частности, исследование M. Afshar и соавт. (2016) оценивало влияние азитромицина на состояние пациентов с тяжелым сепсисом. Было обнаружено, что больные, получавшие азитромицин, в среднем на 6 дней меньше проводили в отделении интенсивной терапии (p=0,005). Этот эффект не зависел от возраста, пола, расовой принадлежности и наличия шока.

Большинство хронических воспалительных заболеваний дыхательной системы протекают с частыми инфекционными обострениями. Первичные инфекции могут быть вызваны обычными внегоспитальными патогенами. Дальнейшее непосредственное повреждение бронхитом осложняет течение болезни. В условиях хронической персистенции, формирования биопленок длительное наличие антигена в ткани дыхательных путей ведет к массивной инфильтрации лимфоцитами, а также развитию гранулем. При нарастании количества антигена повышается и концентрация иммунных комплексов в сыворотке крови, что обуславливает ухудшение клинических симптомов. В дальнейшем иммунные комплексы оседают в ткани легких, стимулируя хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов, которые, в свою очередь, вызывают местное повреждение дыхательных путей (Kobayashi H., 2001).

Макролиды существенно уменьшают нейтрофильное воспаление дыхательных путей (Raissy H.N. et al., 2016). Хотя все представители этого класса способны снижать уровень факторов вирулентности, известно, что азитромицин обладает наиболее выраженным подобным действием среди 14- и 15-членных макролидов (Molinari G. et al., 1991).

Нейтрофильная инфильтрация дыхательных путей связана с повышенной экспрессией хемоаттрактанта для нейтрофилов — интерлейкина-8 (Gern J.E. et al.,

2002; Kobayashi Y., 2008), уровень которого в назальном секрете снижается под воздействием азитромицина (Beigelman A. et al., 2015). Предыдущие лабораторные исследования также показали, что применение азитромицина в культуре человеческих клеток респираторного эпителия уменьшало репликацию и высвобождение респираторно-синцитиального вируса и риновируса (Gielen V. et al., 2010; Asada M. et al., 2009). Существует точка зрения, что эффективность азитромицина при вирусных инфекциях обусловлена не только противовоспалительным действием, но и модификацией микробиоты дыхательных путей (Beigelman A. et al., 2015).

Азитромицин известен своей активностью против некоторых грамотрицательных микроорганизмов, ассоциированных с инфекциями респираторного тракта, в частности *H. influenzae* (Laoraiboon M. et al., 2015). Исследование L.V. Bacharier и соавт. (2015) выявило, что раннее назначение азитромицина значительно снижает риск прогрессирования заболеваний респираторного тракта и общую тяжесть симптомов обострений ИВДП по сравнению с плацебо на фоне редкого возникновения резистентных микроорганизмов и побочных эффектов, не приводящих к прекращению лечения. M. Laoraiboon и соавт. (2015) проанализировали 15 исследований (n=2496) и обнаружили значительно меньшее количество неудач терапии острого бронхита азитромицином по сравнению с амоксициллином или амоксициллином/клавуланатом, а также меньшее количество побочных эффектов. Исследование G.W. Amsden (2005), касающееся иммуномодуляторных свойств азитромицина, обнаружило двухфазное

влияние этого антибактериального препарата на модуляцию воспаления: усиление защитных механизмов макроорганизма вскоре после первичного назначения с дальнейшим подавлением местного воспаления после элиминации этиологического фактора и активацией апоптоза нейтрофилов без их дегрануляции. В.P. Vaudaux и соавт. (1996) выявили значительно более высокую концентрацию азитромицина в тканях миндалин и аденоидов по сравнению с сывороткой. Подобное распределение действующего вещества свидетельствует о направленном действии препарата, позволяющем влиять на очаг поражения, не вызывая многочисленных побочных эффектов. Также авторы отметили, что эта концентрация оставалась высокой до 8 дней после окончания лечения, обеспечивая эффективность короткого курса азитромицина (3 дня 1 р/сут) при лечении ИВДП. Следует отметить также противовоспалительные свойства макролидов, не связанные с бронходилатацией, в частности снижение количества эозинофилов в сыворотке и мокроте, а также уменьшение уровня эозинофильного катионного белка (Amayasu H. et al., 2000).

Таким образом, азитромицин является эффективным и безопасным средством лечения бактериальных ИВДП, увеличивающим комплаенс по сравнению со стандартной терапией (Felstead S.J. et al., 1991), в т. ч. за счет простого режима применения. Короткие курсы антибиотикотерапии ИВДП обладают высокой результативностью на фоне минимального риска побочных эффектов и сравнительно невысокой стоимости.

Подготовила Лариса Стрильчук

Азицин®



- ✓ Широкий антимікробний спектр¹
- ✓ Імуномодулююча дія²
- ✓ Ефективність коротких курсів³

АЗИЦИН® — це антибіотик широкого спектра дії для системного застосування. Макроліди, лінозамиди та стрептограміни. Код АТС: J01F A10. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитромицину: гострий дихальний синусит (бактеріальний фарингіт), тонзиліт, синусит, отит середнього вуха, нинні дихальні шляхи (бактеріальний бронхіт), негоспітальна пневмонія, ангіна та кірків тварин, хронічна кірків тварин. І стадія микробної флори: бронхіт, загострення, вторинна пневмонія. Інфекції, що передаються статевим шляхом: первинний та рецидивний уретрит/цистит, спричинений *S. flexneri* та *S. flexneri*. **Протипаразитарна дія.** Печінкова чутливість до азитромицину, до інших компонентів препарату або до будь-якого іншого антибіотика групи макролідів або тетрациклінів. Токсикологічна дія: гіпосекреторний синдром, не слід застосовувати одночасно з іншими речовинами, через ризик розвитку тяжкої реакції. **Фармакологічні властивості.** Азитромицин є пролонгованою формою макроліду антибіотика — азитромицину, що має широкій спектр антимікробної дії. Механізм дії азитромицину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка на рівні зв'язування з 50S-субодиницею рибосоми та заблокування транслокації пептида при відсутності впливу на синтез поліпептиду. **Побічні реакції.** Сухий кашель, запаморочення/вертіго, порушення зору, погіршення слуху, відсутність смаку, відсутність смаку, діарея, запаморочення, лихоманка/грипозні симптоми та ін. **Увага зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Категорія вілусуку. З рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розповсюдження в спеціалізованих видавництвах, призначена для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Джерело інформації:
1. Інструкція для медичного застосування препарату Азицин.
2. Felstead M. J., Bakovic M., G. G. Bacharier et al., Verketi G., Verketi G., Verketi G. M., Verketi R. Azithromycin: mechanisms of action and their clinical implications. *Pharmacol Ther.* 2014 Aug; 143 (2): 225-245.
3. Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections // *Drugs.* 2003; 63: 2193-2194.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця